5. NEFROPATIA DIABETICĂ

I. Definiţie. Epidemiologie

Nefropatia diabetică (ND) este o boală renală cronică, progresivă, care apare la aproximativ 1/3 dintre pacienţii cu diabet zaharat (DZ). Substratul histologic caracteristic este glomeruloscleroza diabetică. Clinic se manifestă prin proteinurie, HTA şi reducerea progresivă a funcţiei renale.

ND este *prima cauză de insuficienţă renală cronică terminală* (IRCT) în ţările occidentale, constituind 30-40% din cazurile incluse în programele de terapie de supleere renală. Dintre acestea, 70-90% au DZ de tip 2.

În ultimii ani se constată o *creştere rapidă*, ca număr absolut şi ca procent, a pacienţilor diabetici în centrele de dializă (cu cca. 10-15% pe an), ceea ce se explică prin: 1) creşterea globală a prevalenţei DZ tip 2 (de 4 ori în ultimii 40 ani), ca urmare a îmbătrânirii populaţiei globului şi a creşterii prevalenţei obezităţii, 2) creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor cu DZ tip 2, datorită progreselor medicinii şi 3) creşterea capacităţilor de dializă în ţările dezvoltate.

II. Factori de risc

Riscul apariţiei şi progresiei ND la pacienţii cu DZ depinde de mai mulţi factori:

1. Factori genetici

S-a constatat că:

- ND se dezvoltă doar la 30-40% dintre diabeticii cu > 20 ani de evoluţie;
- ND apare la unii pacienţi cu un control glicemic aparent bun, dar adesea nu apare la pacienţi ce au evoluat mult timp cu hiperglicemie severă;
- Multe studii au demonstrat agregarea familială a ND;
- Pacienţii cu DZ au un risc de 3-5 ori mai mare de a face ND dacă au un frate cu ND;
- Pacienţii cu DZ (1 şi 2) care au un părinte hipertensiv (diabetic sau nu) au un risc de 3 ori mai mare de a face ND decât cei cu părinţi normotensivi;
- Prevalenţa ND la pacienţii cu DZ 2 în SUA este de până la 6 ori mai mare la negri, hispanici şi amerindieni decât la albii non-hispanici.

2. Durata evoluţiei DZ. Nefropatia diabetică apare după aprox. 10-15 ani de evoluţie a DZ, atât în DZ 1 cât şi în DZ 2. (Dar DZ 2 este de regulă depistat după 5 – 10 ani de la debutul său real, deci ND poate fi prezentă chiar la data depistării DZ 2 !).

3. Controlul glicemic. Nivelul HbA_{1c} se corelează direct cu incidenţa proteinuriei la pacienţii cu DZ. Numeroase studii experimentale şi clinice au demonstrat că un control glicemic bun reduce incidenţa şi rata progresiei ND.

4. Hipertensiunea arterială. În timp ce pacienţii cu DZ 1 dezvoltă HTA după apariţia ND, aproape jumătate dintre pacienţii cu DZ 2 sunt hipertensivi la data diagnosticării diabetului. Prezenţa HTA, atât sistolice, cât şi diastolice, creşte semnificativ riscul apariţiei proteinuriei şi viteza deteriorării funcţiei renale.

5. Fumatul. Marii fumători au un risc dublu de a face DZ 2. De asemenea, fumatul creşte riscul de apariţie a proteinuriei la pacienţii diabetici şi accelerează progresia ND către stadiul terminal.

6. Dislipidemia. Hipercolesterolemia accelerează progresia ND.

7. Proteinuria nu este numai un marker al afectării renale, dar şi un factor care accelerează declinul funcţiei renale. Nivelul proteinuriei se corelează cu viteza reducerii RFG. Pacienţii cu o proteinurie > 2,5 g/24 ore au un risc de aproape 4 ori mai mare de ajunge la IRCT decât cei cu proteinuria < 2,5 g/24 ore.

8. Retinopatia. Glomeruloscleroza diabetică se asociază cu retinopatia diabetică în aproape 100% din cazuri în DZ 1 şi în 70% în DZ 2. Prezenţa retinopatiei creşte de 2 – 4 ori riscul de IRCT.

III. Patogeneză

Patogeneza ND este complexă, implicând *factori genetici, hemodinamici, metabolici* şi *hormonali*.

1. *Factori genetici*

- gena enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) – genotipul DD se asociază cu o activitate plasmatică crescută a ECA, cu un risc crescut de apariţie a ND, cu o progresie mai rapidă a ND, precum şi cu un efect renoprotector mai redus al IECA;
- gena apoE – pacienţii cu DZ 2 şi alele e3 şi e4 au un risc dublu de a face ND faţă de cei cu alela e2;
- gena transportorului de glucoză GLUT-1 – varianta Xba1 a fost asociată cu incidenţa crescută a ND la pacienţii cu DZ 2;
- genele HLA – a fost raportată o creştere de 2 ori a riscului de microalbuminurie la pacienţii cu HLA A2, în timp ce HLA DR3 şi DR4 se întâlnesc mai rar la pacienţii cu ND.

2. *Factori hemodinamici*

2.1. HTA sistemică cronică induce arterioscleroză (inflamaţie, proliferarea celulelor musculare netede şi fibroză la nivelul arterelor şi arteriolelor renale) şi scleroză glomerulară, ca urmare a creşterii presiunii intraglomerulare.

2.2. Hiperperfuzia şi hiperfiltrarea glomerulară au fost descrise în ND la debut, atât în DZ 1, cât şi în DZ 2. Aceste modificări funcţionale sunt predictive pentru apariţia ulterioară a proteinuriei.

În patogeneza hipertensiunii glomerulare intervin mai mulţi factori:

– factori care induc vasodilataţia arteriolei aferente: hiperglicemia, produşii de glicozilare, factorul atrial natriuretic, oxidul nitric, hormoni (glucagonul, GH, IGF-1);

– factori care induc vasoconstricţia arteriolei eferente: angiotensina, PG vasoconstrictoare;

– alţi factori: sistemul protein-kinazei C, creşterea reabsorbţiei Na^+ (prin sistemul transportor Na^+-H^+), sistemul kininelor, hipoxia tisulară.

Creşterea presiunii intraglomerulare se manifestă prin creşterea RFG. Creşterea RFG a fost constatată atât la debutul diabetului (cu 30-40%), cât şi, tranzitoriu, în perioadele de dezechilibru glicemic.

Hipertensiunea intraglomerulară determină:

– stress hemodinamic, care stimulează creşterea sintezei de componente ale matricei extracelulare (colagenul, fibronectina) şi de factori de creştere (TGF-beta, angiotensina) de către celulele endoteliale şi mezangiale;

– depunerea mezangială de Ig şi C, cu rol pro-inflamator şi mitogen;

– denudarea endoteliului, cu expunerea colagenului subiacent, aderarea şi agregarea plachetară, activarea inflamaţiei;

– lezarea epiteliului podocitar, ducând la rupturi, necroze şi sinechii glomerulo-capsulare;

– proteinurie – proteinele filtrate sunt reabsorbite la nivelul tubului proximal, determinând inflamaţie interstiţială.

3. <u>Hiperglicemia</u>

Hiperglicemia cronică este toxică pentru rinichi, prin mai multe mecanisme, dintre care cele mai importante sunt:

– *Glicozilarea neenzimatică şi enzimatică a proteinelor*. Glicozilarea neenzimatică cuprinde un lanţ de reacţii spontane non-enzimatice între glucoză şi grupele amino-terminale ale proteinelor, care duc la apariţia produşilor finali de glicozilare avansată (*AGE*). Interacţiunea dintre AGE şi receptorii specifici la nivelul membranei celulelor mezangiale activează factorul nuclear NF-κB şi sistemul PKC, ceea ce are ca efecte: creşterea sintezei şi

depunerii de matrice mezangială, stimularea proliferării celulare, creşterea permeabilităţii vasculare şi creşterea sintezei de citokine (în special TGF-beta).

– *Metabolizarea intracelulară a excesului de glucoză pe calea aldozo-reductazei,* cu formarea de sorbitol care determină creşterea osmolarităţii intracelulare, inhibarea captării inozitolului şi reducerea formării mioinozitolului intracelular, creşterea sintezei de TGF-beta în celulele mezangiale.

– *Metabolizarea glucozei pe calea hexozaminelor*. Pe această cale, glucoza este transformată în fructozo-6-fosfat şi apoi în glucozamino-6-fosfat şi alte glucozamine, care induc creşterea sintezei de matrice extracelulară şi au efect pro-inflamator (sinteză de TGF-beta, PAI etc).

– *Activarea sistemului protein-kinazei C* (PKC), care determină, la rândul său, o cascadă de reacţii intracelulare, dintre care cele mai importante sunt: creşterea sintezei de componente ale matricei extracelulare, în special colagen IV, stimularea creşterii şi diferenţierii celulare mezangiale, inhibarea ATP-azei Na-K, stimularea sintezei de TGF-beta şi VEGF.

4. Factori hormonali

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRA). Componentele SRA (renina, angiotensina II) la pacienţii diabetici sunt, de regulă, scăzute sau normale în plasmă, dar crescute intrarenal. Hiperglicemia de lungă durată stimulează producţia de angiotensină II (AT II) de către celulele mezangiale. AT II contribuie la progresia leziunilor renale, atât prin efectele sale vasoconstrictoare, cât şi prin efecte proinflamatorii şi mitogene: stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare, a celulelor mezangiale şi a limfocitelor T şi producţia unor factori de creştere (TGF-beta, FGF). Inhibitorii SRA (IECA şi ARA2) au un efect nefroprotector în ND.

Endotelina (ET) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut. Este sintetizat, în principal, de celulele endoteliale. Induce vasoconstricţie atât pe arteriola aferentă, cât şi pe cea eferentă, în mod egal; ca urmare, scade FPG, fără a modifica presiunea intraglomerulară. Unele studii pe animale au arătat că endotelina contribuie la progresia bolii renale, prin efectul său mitogenic.

Prostaglandinele (PG) sunt substanţe vasoactive, sintetizate din acidul arahidonic, sub acţiunea COX. PG au efecte vasodilatatoare (prostaciclina) sau vasoconstrictoare (Tx). Tromboxanul ar putea fi implicat în patogeneza ND, prin efectele sale pro-trombotice şi mitogene. Prostaciclina modulează acţiunile vasoconstrictoare şi antinatriuretice ale AT II şi intervine ca mediator al inflamaţiei.

Oxidul nitric (NO) este un radical liber cu acţiune vasodilatatoare intensă, sintetizat din L-arginină, sub acţiunea NO-sintetazei, în principal de către celulele endoteliale. A fost evidenţiată o expresie crescută a NOS la

nivelul arteriolei aferente în stadiul de hiperperfuzie al ND, ceea ce ar putea explica modificările funcţionale renale din acest stadiu al ND.

Factorul de creştere şi transformare beta (TGF-beta) este sintetizat în special la nivelul glomerulului renal, care este şi ţinta principală a acestei citokine. Sinteza TGF-beta este stimulată de PKC, AGE, stressul oxidativ, stressul hemodinamic, AT II etc. TGF-beta interacţionează cu două tipuri de receptori celulari specifici; semnalul este apoi modulat intracelular de mesagerii secunzi NF-κB şi MAPK. TGF-beta reprezintă principalul efector în producerea leziunilor caracteristice ND. El induce hipertrofie glomerulară, acumularea de matrice extracelulară şi glomeruloscleroză. Acumularea matricei se face atât prin creşterea sintezei componentelor sale (colagen IV, heparan-sulfat, laminină, fibronectină etc), cât şi prin scăderea degradării matricei, ca urmare a inhibării sintezei colagenazelor şi a metaloproteinazelor.

Sistemul hormon de creştere (GH) – factori de creştere insulin-like (IGFs). Secreţia hipofizară de GH este crescută la diabetici, ca urmare a rezistenţei hepatice crescute la acţiunea GH. Efectele GH sunt mediate la nivel renal de către IGF-1, care favorizează *hipertrofia şi hiperfiltrarea glomerulară*. Există şi o sinteză locală, renală, crescută a IGF.

Factorul de creştere vasculo-endotelial (VEGF) este produs de celulele endoteliale în condiţii de hipoxie şi/sau sub acţiunea AT II. VEGF este mult crescut în parenchimul renal la pacienţii cu ND, dar rolul său în patogeneza ND nu este încă cunoscut.

Factorul de creştere derivat din plachete (PDGF) este o citokină cu acţiune proliferativă şi pro-fibrotică. Nivelul său este crescut la pacienţii cu ND. Blocarea experimentală a efectelor sale cu un antagonist specific a redus semnificativ proliferarea mezangială şi hipertrofia renală.

IV. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt măriţi de volum la debutul bolii, dar pe măsură ce aceasta avansează, suprafaţa corticalei devine granuloasă şi indexul cortical diminuă.

Microscopic, *glomeruloscleroza diabetică* (GSD) are acelaşi aspect morfologic în ambele tipuri de diabet. Ea se caracterizează prin prezenţa a 3 tipuri de leziuni glomerulare, asociate cu remanieri tubulo-interstiţiale, arteriale şi arteriolare.

Glomeruloscleroza diabetică

1. Glomeruloscleroza difuză se întâlneşte în toate cazurile de ND. Se defineşte prin expansiunea globală şi difuză a matricei mezangiale.

2. Glomeruloscleroza nodulară, descrisă în 1936 de *Kimmelstiel şi Wilson*, este mai rar întâlnită (20%) şi pare să fie o formă mai avansată de ND, care succede formei difuze. Se traduce prin acumularea *nodulară* în mezangiu a unui material eozinofil, acelular, PAS-pozitiv, colorat în verde cu coloraţia tricromică Masson. Originea acestor noduli este în aşa-numitele *focare de mezangioliză*.

3. Leziunile exsudative („*fibrin cap*" şi „*capsular drop*"). Leziunile de tip *fibrin cap* („capac de fibrină") se caracterizează prin acumularea unui material eozinofil, PAS-pozitiv între MBG şi endoteliul anselor capilare. Creşterea în dimensiuni a acestor depozite poate duce la ocluzia lumenelor capilare. Leziunile de tip *capsular drop* („picătura capsulară") se prezintă sub forma unor mase rotunde sau ovale, omogene, de dimensiuni variabile, eozinofile, cu proprietăţi tinctoriale asemănătoare hialinului, care se acumulează între MB capsulară şi epiteliul capsular.

Leziunile arteriale şi arteriolare

Sunt cvasi-constante şi precoce în ND. Arterele arcuate şi interlobare, precum şi arteriolele intralobulare, aferente şi eferente, prezintă modificări de *arterioscleroză* şi, respectiv, de *arteriolosclerozăă*. Microscopic, se caracterizează prin depozite hialine sub-endoteliale PAS-pozitive. Arterioscleroza determină secundar leziuni glomerulare *ischemice* (cu MBG plisate).

Leziunile tubulo-interstiţiale

Afectarea tubulo-interstiţială devine mai frecventă şi mai importantă când leziunile de GSD se agravează. În vecinătatea glomerulilor lezaţi, tubii sunt atrofiaţi, cu lumen redus, mărginit de celule cubice sau aplatizate. În celulele epiteliale ale tubului proximal se găsesc vacuole cu conţinut lipidic, în caz de sindrom nefrotic, sau se poate acumula glicogen (leziunile Armanni-Ebstein sau nefroza glicogenică). În interstiţiu se acumulează limfocite T, monocite, macrofage şi fibroblaste. Tardiv, se constituie fibroza tubulo-interstiţială.

Alte glomerulopatii

În ordinea descrescândă a frecvenţei, se întâlnesc: GN membranoasă, GN proliferative extracapilare, GN cu leziuni minime, GN cu depozite mezangiale de IgA, glomeruloscleroza focală şi segmentară, amiloidoza, GN membrano-proliferativă.

Glomerulopatiile non-diabetice sunt întâlnite mai frecvent la pacienţii cu DZ tip 2: la aproximativ *1/3 dintre pacienţii cu DZ 2* care prezintă semnele unei afecţiuni renale, substratul acesteia este o nefropatie non-diabetică. Dimpotrivă, la pacienţii cu DZ 1 mai vechi de 10 ani, prezenţa unei proteinurii semnifică ND în peste 95% din cazuri (şi în aproape 100%, dacă există şi retinopatie asociată).

Necroza papilară

DZ este la originea a cca. 50% din cazurile de necroză papilară. Această incidenţă crescută se datorează ischemiei secundare arteriosclerozei şi infecţiilor. Se întâlneşte mai frecvent la femei (75%). Este de obicei bilaterală (80%) şi afectează mai multe papile sau chiar totalitatea acestora. Papila parţial sau total necrozată se poate elimina pe căile excretorii. Macroscopic are aspectul unui ţesut cenuşiu-gălbui, separat de parenchimul învecinat printr-un lizereu roşiatic. Examenul histologic arată un focar de necroză ischemică, circumscris de un lizereu inflamator.

Pielonefrita

Pielonefrita acută survine de 4 ori mai frecvent la diabetici decât la non-diabetici. Unele studii necroptice semnalează o frecvenţă mai mare a pielonefritei cronice la pacienţii decedaţi cu diabet.

Indicaţiile biopsiei renale la pacienţii diabetici

PBR este indicată la *pacienţii diabetici cu proteinurie,* doar în anumite situaţii:

- *DZ 1 cu evoluţie < 10 ani*;
- *sediment urinar nefritic*: eritrocite dismorfe, acantocite, cilindri eritrocitari;
- *creştere rapidă a nivelului proteinuriei* (în interval de săptămâni);
- *proteinurie > 5 g/ 24 ore*;
- *pacienţi cu DZ 2 şi cu albuminurie, fără retinopatie diabetică* (în absenţa retinopatiei, la subiecţii cu DZ 2, în 50% din cazuri nefropatia este non-diabetică);
- *insuficienţă renală, fără proteinurie*;
- *insuficienţă renală rapid progresivă*;
- pacienţi diabetici la care apar semne clinice sau biologice ce sugerează un alt tip de afectare renală (de ex. *hematurie*) sau o maladie sistemică, precum LES.

V. Stadializare

ND evoluează în 5 stadii (*Mogensen*):

Stadiul 1 apare la 0-2 ani de la debutul diabetului şi se manifestă printr-o *hipertrofie renală şi o hiperfiltrare glomerulară* (RFG este cu 20-50% mai mare decât la subiecţii non-diabetici de aceeaşi vârstă). Glomerulii sunt hipertrofiaţi, dar grosimea MBG nu este modificată.

Stadiul 2 se instalează între 2-15 ani de evoluţie a DZ. Poate persista ani de zile sau toată viaţa. Boala este încă subclinică. RFG este normală sau crescută. Excreţia urinară de

albumină (EUA) este normală. Anatomo-patologic, se constată *îngroşarea MBG şi expansiunea matricei mezangiale*.

Stadiul 3 apare în majoritatea cazurilor după 10-15 ani. Se caracterizează prin apariţia *microalbuminuriei* (30-300 mg/24 ore). Expansiunea celulelor şi a matricei mezangiale este marcată şi comprimă capilarele glomerulare. RFG este normală sau uşor scăzută. La diabeticii tip 1 apare frecvent HTA.

Stadiul 4 apare după 15-20 ani de diabet. Modificările renale sunt ireversibile. Se caracterizează prin albuminurie > 300 mg/24 ore (*macroalbuminurie*) sau proteinurie totală > 500 mg/24 ore. Un sindrom nefrotic se constată în aprox. 6%. Leziunile glomerulare caracteristice sunt de tip glomerulosclerozã nodulară sau difuză. *RFG se reduce progresiv*. Se asociază *HTA*, retinopatie, neuropatie, aterosclerozã.

Stadiul 5 este stadiul de *IRCT*. Se recomandă iniţierea dializei la un C_{cr} < 15 ml/min.

VI. Microalbuminuria

Microalbuminuria (MA) se defineşte ca prezenţa unei excreţii urinare de albumină (EUA), în absenţa unei proteinurii "manifeste", detectabile prin tehnicile de laborator uzuale. MA poate fi definită în funcţie de *EUA cotidiană (30-300 mg/24 ore)* sau *nocturnă (20-200 μg/minut)*. Pentru afirmarea MA sunt necesare *cel puţin 2 determinări pozitive, într-un interval de 3-6 luni, şi excluderea altor cauze posibile de anomalii urinare*: infecţii urinare, menstruaţie, efort fizic intens, sarcină, boli acute febrile, HTA severă, decompensări cardiace sau diabetice. Dozarea se face prin diferite tehnici: RIA, ELISA, imunodifuzie radială, imunonefelometrie sau imunoturbidimetrie. Există şi bandelete reactive, actualmente în curs de evaluare; acestea au o sensibilitate (95%) şi specificitate (93%) acceptabile. Deoarece colectarea urinii pe 24 h este uneori dificilă în practică, s-a propus determinarea în paralel a albuminuriei şi a creatininuriei dintr-un eşantion de urină, *un raport albumină/ creatinină urinară de 30-300 mg/g* fiind considerat definitoriu pentru microalbuminurie. În sfârşit, MA se poate exprima drept *concentraţia albuminei în urina de dimineaţă sau într-un eşantion aleatoriu (30-300 mg/l)*. În practică, determinarea MA în urina de dimineaţă constituie un test ideal de depistare.

Screeningul pentru MA trebuie să fie sistematic şi constituie un element fundamental de monitorizare a evoluţiei tuturor pacienţilor diabetici. Acest screening trebuie realizat de către medicul generalist sau diabetolog şi nu trebuie să fie apanajul nefrologului, care, de obicei, nu intervine decât în stadiul de ND manifestă.

În DZ 1, MA survine rar în primii 5 ani de la debutul diabetului şi înainte de pubertate. *De aceea, în DZ 1, cercetarea MA trebuie făcută anual, începând de la pubertate şi după 5 ani de evoluţie a diabetului.*

În DZ 2, din cauza dificultăţii precizării momentului exact al debutului diabetului, *screening-ul pentru MA trebuie făcut anual, începând de la data diagnosticului (dacă nu există deja macroalbuminurie, la examenul sumar de urină).*

MA reprezintă un *indicator precoce al nefropatiei diabetice*. Prezenţa ei se asociază, în special în DZ 1, cu un *risc crescut de evoluţie către stadiul de proteinurie manifestă*. Depistarea MA, urmată de o terapie adecvată, poate preveni progresia leziunilor de ND, într-o proporţie semnificativă de cazuri.

În al doilea rând, MA este considerată un marker al unei disfuncţii vasculare generalizate, deoarece s-a demonstrat că MA este un *factor de risc independent de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară*: prezenţa ei creşte de 3 ori riscul de AVC şi de 2 ori riscul de mortalitate cardiovasculară. De aceea, *depistarea MA la un pacient diabetic indică necesitatea efectuării de investigaţii atente în sfera cardiovasculară şi a intervenţiei agresive asupra tuturor factorilor de risc (glicemie, LDL-colesterol, HTA, fumat etc).*

VII. Prevenirea apariţiei şi progresiei ND

Ghidurile Asociaţiei Diabetologilor Americani (ADA) din 2003 recomandă următoarele măsuri de prevenţie primară şi secundară a ND:

1) *Controlul glicemic strict: HbA_{1c}-ţintă < 7%*, cu condiţia să nu survină hipoglicemii.

2) *Oprirea fumatului*. Oprirea fumatului, singură, poate scădea riscul de progresie al ND cu 30%, ceea ce înseamnă că această măsură este mai eficientă decât orice intervenţie farmacologică.

3) *Controlul HTA*, cu atingerea şi menţinerea celui mai scăzut nivel posibil al TA, printr-un tratament care să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (*IECA*) sau un antagonist al receptorului angiotensinei 2 (*ARA 2*). TA-ţintă este *< 130/80 mm Hg* sau *< 125/75 mm Hg, dacă există proteinurie > 1 g/zi*. Toate studiile în DZ 1 şi în DZ 2 arată că riscul de apariţie şi de progresie a ND este cu atât mai mic cu cât TA este mai redusă.

4) *Scădere ponderală (la obezi), activitate fizică regulată, moderată, aerobică*.

5) *Dietă moderat hiposodată (< 6 g/zi) şi hipoproteică (0,8 – 1 g/kg/zi)*. Când se indică o dietă hipoproteică, este indispensabil să se asigure un aport caloric adecvat (30-35 kcal/kg/zi).

6) *Evitarea medicamentelor nefrotoxice* (substanţe de contrast, AINS, antibiotice).

Studii intervenţionale în diabetul zaharat şi nefropatia diabetică

A. Studii de prevenţie primară (prevenirea apariţiei ND)

În DZ 1:

- **The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).** Acest studiu a examinat efectele *controlului glicemic strict* (HbA_{1c} ~ 7,5%) asupra dezvoltării pe termen lung (6,5 ani) a complicaţiilor DZ 1. Riscul apariţiei MA a fost redus cu 39% şi a proteinuriei cu 54%, faţă de indivizii cu un control glicemic mai puţin bun (HbA_{1c} ~ 9%).

În DZ 2**:**

- **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).** Este unul dintre cele mai mari studii efectuate în DZ 2. *Controlul glicemic* strict (cu o HbA_{1c} ~ 7%), a permis reducerea riscului de retinopatie şi de nefropatie cu 25%. Controlul agresiv al TA a dus la scăderea drastică a riscului de AVC, insuficienţă cardiacă, orbire şi insuficienţă renală.
- **Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) – MicroHOPE substudy.** Acest substudiu a luat în considerare 3577 dintre pacienţii studiului HOPE: pe cei cu DZ, antecedente cardiovasculare, dar fără nefropatie. Aceştia au primit *ramipril* ori placebo. Ramiprilul a prevenit evenimentele cardiovasculare şi, de asemenea, a redus riscul dezvoltării ND cu 25%, dovedind astfel capacităţi cardio- şi renoprotectoare.
- **Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study (ABCD).** Efectul *controlului intensiv al TA* (comparativ cu controlul moderat) asupra incidenţei şi progresiei complicaţiilor DZ 2 a fost evaluat la 470 pacienţi cu DZ şi HTA, trataţi cu *enalapril* sau cu *nisoldipină*. Controlul intensiv al TA, cu oricare dintre cele două medicamente, a prevenit apariţia ND incipiente şi manifeste.

B. Studii de prevenţie secundară (prevenirea evoluţiei ND):

În DZ 1

- **The Collaborative Study Group.** La pacienţii cu DZ 1 şi ND, tratamentul cu *captopril* (n_1 = 207) s-a asociat cu o reducere cu 50% a riscului de IRCT şi de mortalitate, comparativ cu alte medicaţii antihipertensive (n_2 = 202), pentru o reducere similară a TA.
- **EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes (EUCLID).** Un număr de 530 pacienţi cu DZ 1, cu normo- sau cu microalbuminurie, au fost trataţi cu *lisinopril* sau cu placebo. Lisinoprilul a încetinit progresia ND atât la pacienţii cu normo-, cât mai ales la cei cu microalbuminurie.
- **ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group.** A fost o meta-analiză a tuturor studiilor de bună calitate referitoare la efectul IECA la indivizii cu DZ 1 şi MA. Aceasta a dus la concluzia că tratamentul cu *IECA* reduce semnificativ riscul de progresie către stadiul de proteinurie şi creşte şansa de reversibilitate la normoalbuminurie.

În DZ 2:

- **Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMA).** Acest studiu a cuprins 590 pacienţi cu DZ 2, HTA şi MA, la care s-a urmărit efectul nefroprotector al *irbesartanului*. Tratamentul cu acest ARB a redus rata de progresie către macroalbuminurie (ND manifestă).

- **Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT).** A comparat efectul *irbesartanului* cu amlodipina şi cu placebo la 1715 pacienţi cu DZ 2, HTA şi ND manifestă. Deşi controlul TA a fost similar la toate cele 3 grupe de pacienţi, la grupul cu irbesartan riscul de progresie a nefropatiei, de IRCT şi mortalitatea au fost cu 20% mai mici decât la grupul placebo şi cu 23% mai mici decât la grupul cu amlodipină.
- **Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL).** Studiul a cuprins 1513 pacienţi, trataţi fie cu *losartan*, fie cu placebo, pe lângă alte tratamente antihipertensive convenţionale. Losartanul a scăzut riscul de dublare a creatininemiei cu 25% şi riscul de IRCT cu 28%, dar nu a influenţat rata mortalităţii.
- **MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan Study (MARVAL).** Au fost incluşi în acest studiu 352 pacienţi cu DZ 2 şi MA, normo- sau hipertensivi, la care au fost comparate efectele *valsartanului* şi ale amlodipinei. În 6 luni, valsartanul a redus rata EUA mai mult decât amlodipina, acest efect fiind independent de cel de scădere a TA.
- **The Steno 2 Study.** Indivizi cu DZ 2 şi MA au primit fie un *tratament intensiv „multifactorial"* (control strict al TA, glicemiei şi lipidemiei şi educaţie igieno-dietetică), fie o terapie „obişnuită". După 7-8 ani, la grupul tratat intensiv, riscul complicaţiilor cardiovasculare a fost cu 53% mai mic, iar cel al apariţiei proteinuriei cu 60% mai mic, comparativ cu grupul tratat standard.

VIII. Insuficienţa renală cronică

Din momentul în care survine IRC avansată (C_{cr} < 30 ml/min), pacientul diabetic trebuie adresat specialistului *nefrolog* (dacă acest lucru nu s-a făcut anterior).

Prevederea transplantului

Un transplant *renal* reprezintă o *soluţie net superioară dializei* pentru un pacient diabetic, deoarece morbi-mortalitatea este mult mai redusă în primul caz.

Este justificat să se propună transplantul renal pacienţilor diabetici:

- care au o *speranţă de viaţă estimată la cel puţin 5 ani*;
- care doresc acest lucru, după o informare detaliată;
- care nu au contraindicaţii formale pentru tratamentul imunosupresor;
- care au un *risc operator redus*; în particular, ei trebuie să beneficieze, înainte de transplant, de o *coronarografie* şi, dacă este necesar, de un *pontaj coronarian* (mai degrabă decât APTL).

La pacienţii cu DZ 1, ideal este *transplantul simultan rinichi + pancreas*, mai ales dacă vârsta este < 50 ani şi dacă nu există complicaţii generale sau cardiovasculare severe. Beneficiul esenţial al transplantului combinat este *dispariţia problemelor legate de tratamentul şi de supravegherea diabetului.*

În DZ 2, transplantul renal izolat trebuie avut în vedere pentru orice pacient care nu are contraindicaţii. Beneficiul grefei renale este mai mare la pacienţii fără afectare cardiovasculară. Din păcate, din cauza penuriei de donatori, marea majoritate a pacienţilor cu DZ 2 nu primesc RTX, fiind trataţi prin dializă.

Pregătirea dializei

Din momentul în care C_{cr} scade $\leq$ 30 ml/min, pacientul trebuie *informat* asupra diferitelor modalităţi de supleere renală. Echipa medicală, împreună cu pacientul, va *alege modalitatea de tratament* care este cea mai adecvată cazului: dializă peritoneală (DP) sau hemodializă (HD). Decizia finală va ţine cont de indicaţiile şi de contraindicaţiile relative sau absolute ale fiecărei metode şi de aspiraţiile pacientului. În materie de supravieţuire a pacienţilor, HD şi DP dau rezultate egale. Trebuie arătat pacientului că cele două metode de dializă şi transplantul renal nu sunt exclusive, ci *complementare*, şi că ele se vor putea succede în caz de necesitate şi în absenţa contraindicaţiilor.

Este recomandabil *să se iniţieze dializa atunci când RFG este între 10-15 ml/min,* la un pacient pregătit, având o *fistulă AV funcţională* (pentru HD) sau un *cateter peritoneal* (pentru DP) şi *vaccinat contra VHB*. Uneori, dializa trebuie iniţiată chiar mai devreme, în cazul în care există, de exemplu, hipervolemie şi HTA dificil de controlat, anorexie şi malnutriţie, ori greţuri şi vărsături secundare gastroparezei sau/şi uremiei.

Controlul echilibrului glicemic

Controlul glicemic adecvat este important la pacientul diabetic cu IRCT, deoarece hiperglicemia provoacă:

- sete, aport hidric excesiv şi hipervolemie;
- ieşirea K^+ (şi a apei) din celulă în spaţiul extracelular, cu risc de hiperkaliemie;
- susceptibilitate crescută la infecţii;
- creşterea riscului de mortalitate, în special cardiovasculară.

Paralel cu progresia IRC, se agravează anorexia şi se reduce clearance-ul renal şi hepatic al insulinei, ceea ce, în ciuda insulino-rezistenţei asociate uremiei, face ca *necesarul de insulină să scadă.* Din cauza riscului de hipoglicemie, *se preferă insulinele rapide şi intermediare;* este bine să se evite insulinele lente. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Terapia de supleere ameliorează insulinorezistenţa, ceea ce poate determina reducerea suplimentară a necesarului de insulină.

La pacienţii cu DZ 2, există o tendinţă crescândă de a se realiza controlul glicemic prin *insulinoterapie în prize zilnice multiple*, în special în cursul afecţiunilor intercurente (infecţii, chirurgie), precum şi în scopul combaterii catabolismului şi a malnutriţiei. Pe termen lung, se va defini un obiectiv glicemic (în termeni de HbA_{1c}), în funcţie de prognosticul vital, de evolutivitatea complicaţiilor diabetului şi de toleranţa metabolică a dializei. Pacientul trebuie să fie cât mai autonom posibil în gestionarea echilibrului său glicemic.

Biguanidele sunt contraindicate începând de la o creatininemie de 1,3 mg/dl, din cauza riscului de acidoză lactică. De asemenea, biguanidele trebuie întrerupte înainte de orice intervenţie chirurgicală sau înainte de administrarea de substanţe de contrast.

Sulfamidele cu eliminare lentă nu sunt recomandabile; cele mai preferabile sunt glipizida, gliquidona şi glimepirida. Celelalte sulfoniluree (sau derivaţii lor) se acumulează la pacienţii cu IRC şi pot cauza episoade de hipoglicemie prelungită. Tratamentul cu sulfamide impune supravegherea glicemiei la distanţă de mese.

Inhibitorii de alfa-glucozidază (acarboza, miglizolul) au efecte adverse gastro-intestinale frecvente, dar se pot administra în continuare, în doze reduse şi sub supravegherea transaminazelor. Sunt mai degrabă utili la pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză, la care pot preveni apariţia diabetului, decât la pacienţii cu DZ 2 patent, la care efectul asupra HbA_{1c} este limitat.

Meglitinidele (glinidele), ca repaglinida, cresc secreţia de insulină post-prandială, reducând vârfurile hiperglicemice post-prandiale. Dozele de repaglinidă trebuie reduse în IRC.

Sensibilizatorii insulinici – tiazolidindionele – stimulează receptorul PPAR-γ şi par să fie, teoretic, extrem de promiţători. Deocamdată, utilizarea lor este acceptată numai în combinaţie cu alţi agenţi hipoglicemianţi. Unele glitazone au toxicitate hepatică, pot agrava edemele şi insuficienţa cardiacă. Nu se acumulează în IRC, dar eficacitatea şi siguranţa lor pe termen lung la pacienţii cu IRC nu se cunosc.

În cursul şedinţelor de HD, glicemia trebuie supravegheată riguros, chiar din oră în oră, la nevoie, din cauza riscului de hipoglicemie. Nu se administrează suplimente de insulină decât pentru glicemii foarte mari (> 3 g/l). Utilizarea de soluţii de dializă bogate în glucoză (1 – 1,2 g/l) reduce riscul de hipoglicemie.

În DP (în care variaţiile glicemice sunt mai mici), insulina se poate administra şi intraperitoneal, cu soluţia de DP, de preferinţă cu 30-45 min înainte de mese; doza de insulină cotidiană se va împărţi în doze egale în primele 3 pungi şi o doză mai mică noaptea. Se adaugă insulină intermediară sau lentă pe cale s.c. când necesarul depăşeşte 100 UI / schimb şi când glicemiile sunt variabile.

Controlul HTA

Nivelul TA-ţintă trebuie să fie, probabil, < 135/85 mm Hg (studiile HOT şi MDRD) sau chiar < 125/75 mm Hg (JNC VI). Aceste recomandări sunt dificil de aplicat în practică. Un astfel de obiectiv necesită, *a priori*, o politerapie, incluzând obligatoriu un diuretic (cel

puţin ca al doilea medicament). HTA sistolică izolată (expresie a rigidizării arteriale) trebuie tratată la fel, dacă nu chiar mai energic.

Se recomandă următoarea strategie antihipertensivă:

- *În prima etapă, un diuretic de ansă, un IECA sau un beta-blocant selectiv* (diuretic, în caz de hiperhidratare sau insuficienţă cardiacă; IECA, în caz de proteinurie abundentă sau insuficienţă cardiacă; beta-blocant, în caz de boală coronariană).
- *În a doua etapă, se adaugă un diuretic de ansă, dacă acesta nu a fost deja prescris iniţial*; dacă s-a început cu diuretic, se adaugă IECA sau beta-blocant, după aceleaşi principii.
- În a treia etapă se adaugă al treilea medicament, ce nu a fost deja prescris anterior.
- În a patra etapă, se adaugă unul din următoarele: blocant calcic, antihipertensiv cu acţiune centrală sau alfa-1-blocant periferic.

Majoritatea pacienţilor necesită 3-4 clase de antihipertensive pentru obţinerea unui control tensional satisfăcător. Folosirea, de câte ori este posibil, de *medicamente cu acţiune lungă şi utilizabile în priză unică* facilitează complianţa.

Prevenirea şi tratarea complicaţiilor cardiovasculare

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară sunt de 3-4 ori mai mari la diabetici decât la non-diabetici. Nefropatia diabetică se asociază cu creşterea considerabilă a riscului cardiovascular la subiecţii diabetici. IRC majorează enorm acest risc, astfel încât numeroşi pacienţi, în special cu DZ 2, decedează înainte de a ajunge în stadiul de dializă. Printre cei ce supravieţuiesc, mulţi suferă un accident coronarian ori cerebro-vascular, care le compromite, adesea definitiv, şansele de transplant şi le reduce dramatic speranţa de viaţă. Mortalitatea post-infarct miocardic este mai mare la diabetici decât la non-diabetici. Pacienţii diabetici suferă mai frecvent stopuri cardiace în timpul dializei şi morţi subite inter-dialitice. Impactul bolii coronariene este amplificat, fără îndoială, de coexistenţa frecventă a insuficienţei cardiace, a HVS, a alterării inervaţiei simpatice miocardice şi a afectării microvasculare coronariene.

Prevenirea complicaţiilor cardiovasculare poate fi ameliorată prin: îmbunătăţirea calităţii *controlului glicemic*, tratamentul *anemiei* cu eritropoietină, controlul *dislipidemiei*, tratamentul cu *IECA* şi cu *beta-blocante*.

Controlul dislipidemiei. La pacienţii cu DZ 2, *LDL-colesterolul trebuie să fie < 100 mg/dl*, indiferent de prezenţa sau absenţa cardiopatiei ischemice. Spre deosebire de DZ 1, în DZ 2 controlul glicemic nu duce la normalizarea profilului lipidic, probabil din cauză că dislipidemia reprezintă un element legat de sindromul metabolic (de insulinorezistenţă). Tratamentul cu *statine* devine astfel unul din mijloacele uzuale de profilaxie primară şi secundară a bolii coronariene. Efectul favorabil al statinelor pare legat, cel puţin în parte, de ameliorarea disfuncţiei endoteliale. Beneficiul statinelor la pacienţii cu IRCT (inclusiv diabetici) este încă în curs de evaluare, îndoielile fiind legate de profilul lipidic particular (predominanţa hipertrigliceridemiei) şi de asocierea unor factori de risc aterogen neconvenţionali la această populaţie. Hipertrigliceridemia ar fi, *a priori*, o bună indicaţie pentru terapia cu fibraţi. La diabetici, s-a dovedit că gemfibrozilul reduce incidenţa evenimentelor cardiovasculare cu 20%, iar fenofibratul diminuă progresia leziunilor coronariene. Totuşi, fibraţii sunt mai puţin

agreaţi la pacienţii cu IRC, din cauza riscului crescut de rabdomioliză, mai ales pentru agenţii cu excreţie parţial renală. Nu se recomandă asocierea de statine cu fibraţi.

Pe lângă *riscul cardiovascular* recunoscut, dislipidemia pare să contribuie şi la *progresia ND* (informaţiile în acest sens sunt încă limitate). O metaanaliză a 13 studii (cuprinzând 362 pacienţi, din care 253 diabetici) a arătat că statinele scad proteinuria şi prezervă RFG la pacienţii cu IRC, efecte care sunt parţial independente de efectul hipocolesterolemiant.

Particularităţile dializei la pacientul diabetic

Hemodializa

Abordul vascular trebuie realizat cu 3 – 6 luni înainte de data probabilă a iniţierii dializei, sau la un C_{cr} *~ 20-25 ml/min*. Este recomandabil un studiu prealabil al vaselor membrelor superioare prin echo-doppler. Ateroscleroza periclitează fluxul la nivelul fistulei AV, dar predispune şi la fenomen de „furt", cu ischemie şi gangrene digitale.

Hipotensiunea în cursul şedinţei de dializă este favorizată de neuropatia autonomă şi de o ultrafiltrare agresivă. Ea poate împiedica adesea atingerea „greutăţii uscate" şi predispune, de asemenea, la ischemie miocardică, aritmii, agravarea retinopatiei, ischemie mezenterică.

Hipoglicemia în cursul şedinţei de dializă poate fi prevenită prin utilizarea unui dializat cu glucoză 1-2 g/l.

Retinopatia: riscul anticoagulării este redus dacă se folosesc heparine fracţionate.

Ischemia arterială periferică: variaţiile importante ale volemiei şi urmărirea prea riguroasă a atingerii greutăţii uscate pot agrava arteriopatia periferică. Incidenţa amputaţiilor la diabeticii dializaţi este de cca. 20%.

Malnutriţia: un control glicemic prost favorizează neoglucogeneza şi catabolismul muscular. Gastropareza şi diareea motorie pot agrava malnutriţia, ca şi dializa insuficientă.

Supravieţuirea în HD a pacienţilor cu DZ 2 s-a ameliorat mult în ultimii ani (în Germania, supravieţuirea la 5 ani a crescut de la 10% în 1997, la 30% în 2002).

Dializa peritoneală

Proporţia de pacienţi diabetici cu IRCT trataţi prin DP este foarte variabilă de la o ţară la alta, ceea ce arată că selecţia modalităţii de TSR depinde nu numai de consideraţii medicale, ci şi de ordin logistic şi financiar. Există *a priori* câteva bune motive pentru a alege *DPCA ca TSR iniţială la pacienţii diabetici*:

- la diabeticii uremici, vasele antebraţului sunt adesea sclerozate, astfel încât crearea *FAV nu este posibilă*, iar cateterele venoase nu sunt satisfăcătoare pe termen lung, din cauza fluxului sangvin redus şi a riscului de infecţie;
- DP oferă posibilitatea unei *UF lente şi susţinute*, fără fluctuaţii rapide ale volemiei şi electrolitemiei, fiind avantajoasă pentru controlul TA şi prevenirea insuficienţei cardiace.

Problemele puse de abordul peritoneal şi riscul de peritonită nu sunt mai frecvente la diabetici decât la non-diabetici.

În urmă cu câţiva ani s-a sugerat că la pacienţii cu DP s-ar putea obţine un mai bun control glicemic, prin *adăugarea insulinei în pungile de dializă*: insulina difuzează rapid prin membrana peritoneală şi ajunge direct la ficat pe cale „fiziologică", portală; de aici ar rezulta o stabilitate a necesităţilor de insulină şi o reducere a dozelor faţă de calea subcutanată. Din păcate, această metodă se loveşte de multe probleme practice: dozele efective sunt incerte, din cauză că insulina se fixează pe suprafaţa pungilor şi a tubulaturii de DP şi că, în plus, ea poate fi degradată de insulinaze din peritoneu. Mai mult, absorbţia insulinei din cavitatea peritoneală este foarte variabilă de la un individ la altul. În sfârşit, nu există dovezi clare că această metodă permite un control mai bun al glicemiei ori al dislipidemiei. În consecinţă, majoritatea nefrologilor nu o mai folosesc.

Folosirea *soluţiilor de DP cu polimeri de glucoză* izoosmolare permite obţinerea unei ultrafiltrări satisfăcătoare şi evitarea folosirii soluţiilor de glucoză hiperosmolare, sursă de hiperglicemie şi hiperlipidemie.

Malnutriţia este frecventă la diabeticii cu DP, din cauza gastroparezei, a pierderilor de proteine în dializat şi a absorbţiei peritoneale a glucozei, sursă de anorexie.

Transplantul renal

Aproximativ 1/3 dintre pacienţii care primesc anual o grefă renală în SUA sunt diabetici.

Transplantul renal este *tratamentul de elecţie al IRCT la pacientul diabetic*, combinat eventual cu transplantul pancreatic în cazul DZ 1. Este unanim recunoscut că transplantul renal conferă pacientului diabetic uremic prognosticul cel mai bun. Deşi supravieţuirea pacienţilor cu transplant renal diabetici este inferioară faţă de a celor non-diabetici, creşterea speranţei de viaţă oferite de transplantul renal faţă de dializă este mult mai mare pentru diabetici decât pentru non-diabetici, din cauză că supravieţuirea în dializă a diabeticilor este cu mult mai redusă. Transplantul renal conferă o *supravieţuire a pacienţilor diabetici semnificativ superioară dializei*: 80% la 5 ani şi 75% la 10 ani, faţă de 62% şi, respectiv, 38%, esenţialmente prin *reducerea mortalităţii cardiovasculare*. Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici este în medie 8 ani în HD şi 19 ani cu RTX.

Actualmente, majoritatea pacienţilor diabetici care primesc o grefă renală sunt DZ 1, deşi la pacienţii cu DZ 2 atent selecţionaţi care au primit transplant renal s-au constatat rate impresionante de supravieţuire a grefei şi a pacientului.

Pre-transplant se impune de rutină o *coronarografie*, precum şi un examen *echo-doppler (şi eventual angiografic) al arterelor pelvine* – pentru a se evita conectarea unei grefe renale la o arteră iliacă stenotică, ceea ce ar duce la creşterea riscului de ischemie periferică şi de amputaţie.

Transplantul simultan rinichi + pancreas permite obţinerea euglicemiei, fără a mai necesita insulinoterapie. Previne recidiva ND pe rinichiul transplantat. Încetineşte evoluţia neuropatiei, dar nu pare să influenţeze leziunile deja instalate de retinopatie şi de macroangiopatie. Pacienţii cu transplant dublu, rinichi-pancreas, au o supravieţuire la 10 ani de 80%, superioară celor cu transplant renal izolat de la donator viu (70%) sau, mai ales, cadaveric (50%). Din aceste motive, transplantul R+P este *metoda de elecţie la pacienţii cu DZ 1*, care îndeplinesc criteriile de selecţie.

Aceste criterii sunt: vârsta < 55 ani, RFG < 40 ml/min (în SUA) sau < 20 ml/min (în Europa), absenţa fumatului actual, a obezităţii morbide, a bolilor cardiovasculare etc. De remarcat tendinţa de transplantare cât mai precoce, chiar preemptivă, dat fiind că prognosticul grefei este invers proporţional cu timpul de aşteptare în HD.

Transplantul succesiv de rinchi, urmat de pancreas este o strategie alternativă în cazul pacienţilor care au un donator viu de rinichi: se transplantează rinichiul de la donatorul viu şi ulterior, după ce funcţia renală se va fi stabilizat, se transplantează pancreasul de la un donator cadaveric.

Ca procedură de transplant, actualmente se preferă *drenajul enteric al pancreasului*. Drenajul vezical a fost progresiv abandonat, din cauza iritaţiei mucoasei, a dezvoltării stricturilor, a pierderilor de bicarbonat cu acidoză metabolică, a infecţiilor urinare recurente şi a pancreatitei de reflux.

După transplant se normalizează progresiv: toleranţa la glucoză (dacă grefa pancreatică nu este lezată ischemic sau imunologic), activitatea lipoprotein-lipazei şi profilul lipidic, turnoverul proteic dependent de insulină.

Rejetul afectează de obicei simultan rinichiul şi pancreasul, rejetul acut izolat al pancreasului fiind rar. De aceea, de regulă, se monitorizează doar grefa renală, iar funcţia renală este folosită şi ca un marker-surogat al rejetului pancreatic. Dacă este necesar, grefa pancreatică poate fi urmărită prin echografie duplex. Biopsia de grefă pancreatică este folositoare pentru a se deosebi pancreatita grefei de leziunile imune. Rejetul pancreasului răspunde slab la corticoterapie. Tratamentul său trebuie să includă întotdeauna Ac-anti celulă T.

Protocolul standard de imunosupresie este, în prezent, în majoritatea centrelor din lume, bazat pe tacrolimus şi MMF, combinaţie ce permite oprirea corticoterapiei după primul an la aproape ¾ dintre pacienţi. Rata de rejet la 1 an la pacienţii rămaşi pe tacrolimus + MMF este de 20%.

Transplantul de celule insulare. Până în 2002 s-au efectuat în întreaga lume 439 de astfel de transplante (majoritatea în 8 centre). Supravieţuirea pacienţilor a fost de 79%. O proporţie de 14% din pacienţi nu au mai necesitat insulinoterapie, dar o secreţie decelabilă de peptid C a fost evidenţiată la 45%. Secreţia intraportală de insulină, chiar minoră, este importantă, deoarece poate normaliza producţia hepatică de glucoză.

Noi direcţii de cercetare actuale sunt: transplantul de celule stem insulare, transplantul de celule insulare încapsulate, xenotransplantul insular şi terapia genică insulinică.

Bibliografie:

- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S94-98.
- Dupuy CA, Race JM. L'insuffisance rénale chez le diabétique. Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, 2001
- Hannedouche T. Néphropathie diabétique: généralités www.nephrohus.org, 2000
- Hannedouche T. Néphropathie diabétique: traitement antihypertenseur dans la ND avancée. www.nephrohus.org, 1999
- International Diabetes Federation and International Society of Nephrology. Diabetes and kidney disease: time to act. Roche Diagnostics, Gent, 2003
- La prise en charge des diabétiques urémiques: règles de bonnes pratiques cliniques. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie. *Diab Metabol* 1999; 25(suppl 5):1-72
- Justrabo E. La biopsie rénale dans le diabète sucré. En *La biopsie rénale*, Droz D & Lantz B, eds. Editions Inserm, 1996
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:S25–S29

- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Kidney disease of diabetes. *NIH Publication*, 2001
- Serafinceanu C. Boala renală diabetică. Ed. Moroşan, Bucureşti, 2002
- Stein G, Funfstuck R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56(3):289-303
- Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1396-405